

DOCKET NO.: 274326US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Giorgio PIFFERI

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP04/01412

INTERNATIONAL FILING DATE: February 12, 2004

FOR: CETYLPYRIDINIUM SALT OF AN ANTI-INFLAMMATORY AGENT AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

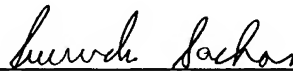
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Italy**APPLICATION NO**
MI2003A 000269**DAY/MONTH/YEAR**
14 February 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP04/01412. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)



(72)

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

MI2003 A 000269



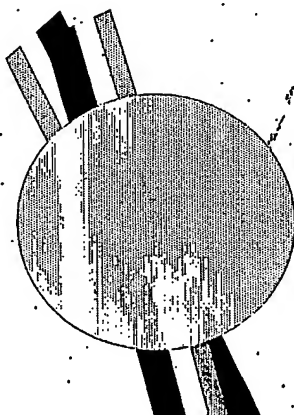
*Si dichiara che l'unità copiale conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy

Roma, li

2 MAR 2004



IL DIRIGENTE

Elena Marinelli
Sig.ra E. MARINELLI

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ADVANCE HOLDINGS LIMITEDResidenza FLORIANA (Malta)

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome MARCHI Massimo ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza MARCHI & PARTNERS S.R.L.via Pirellin. 19città MILANOcap 20124(prov) MIC. DOMICILIO ELETTIVO destinatario vedi sopra

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) C07Cgruppo/sottogruppo 51/00"Sale di cetilpiridinio di un agente antiinfiammatorio e composizioni farmaceutiche che lo contengono"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) PIFFERI Giorgio

3)

2)

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1)

2)

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 13

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) 0 PROV n. tav. 00

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) 1 RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) 0 RIS

designazione inventore

Doc. 5) 0 RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) 0 RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) 0

nominativo completo del richiedente

B) attestati di versamento, totale Euro Centottantotto/51 (188,51.-)

obbligatorio

COMPILATO IL 13/02/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

l.p.p. ADVANCE HOLDINGS LIMITEDCONTINUA SI/NO NODr. Massimo MARCHIDEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO NOCAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANOcodice 1515

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000269

Reg. A.

L'anno DUEMILATRE

il giorno

QUATTORDICI

del mese di

FEBBRAIOIl(I) richiedente(i) sopra indicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata da 00 fogli aggluntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONEST

REG. A

DATA DI DEPOSITO 14/02/2003

NUMERO BREVETTO _____

DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

"Sale di cetilpiridinio di un agente antiinfiammatorio e composizioni farmaceutiche che lo contengono"

L RIASSUNTO

Sale di diclofenac e cetilpiridinio.



M. DISEGNO

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Sale di cetilpiridinio di un agente antiinfiammatorio e composizioni farmaceutiche che lo contengono"

a nome : *ADVANCE HOLDINGS LIMITED*

MI 2003 A 0 0 0 2 6 9

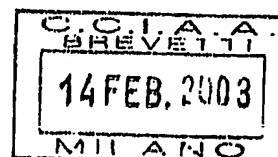
La presente invenzione riguarda un sale di cetilpiridinio di un agente antiinfiammatorio e le composizioni farmaceutiche che lo contengono.

È noto che molti acidi arilacetici ed arilpropionici ed i loro sali di addizione basica, con basi organiche ed inorganiche farmaceuticamente accettabili, trovano vasta applicazione come antiinfiammatori non steroidei (FANS) sia per via sistemica che topica.

L'efficacia dei FANS è ampiamente documentata. Tuttavia, è anche noto che la loro attività terapeuticamente utile è accompagnata da effetti collaterali indesiderati, particolarmente a livello della mucosa gastrica, soprattutto quando essi vengono somministrati per via sistemica. Pertanto, nel caso di patologie localizzate è preferibile somministrarli per via topica.

A tale scopo, poiché la forma acida dei FANS è praticamente insolubile in acqua, sono stati indagati molti sali di addizione basica con basi organiche ed inorganiche farmaceuticamente accettabili.

Alcuni FANS formano con una certa facilità sali di addizione basica aventi una solubilità in acqua adatta per essere incorporati in forme farmaceutiche per uso topico quali, ad esempio, gel, creme, pomate, colliri, collutori, lavande vaginali e simili.



Per altri FANS, invece, la solubilità in acqua dei sali di addizione basica non è sufficiente per preparare forme farmaceutiche per uso topico senza ricorrere all'ausilio di agenti solubilizzanti come alcoli, tensioattivi e simili.

Uno di questi FANS è il diclofenac [acido 2-(2,6-dicloroanilino)-fenilacetico]. Per quanto è noto in letteratura, l'unico sale del diclofenac dotato di una solubilità in acqua sufficiente per preparare forme farmaceutiche per uso topico è quello di colina (EP-A-0 521 393). Esso presenta, però, i tipici inconvenienti della colina che è caratterizzata da odore e sapore sgradevoli. Queste caratteristiche organolettiche risultano, quindi, particolarmente negative nel caso di forme farmaceutiche per il trattamento topico di malattie del cavo orofaringeo, come i collutori e gli spray, la cui attività terapeutica è tanto maggiore quanto più lungo è il loro tempo di contatto con le mucose.

È altresì noto che, frequentemente, le infiammazioni localizzate sono sostenute od accompagnate da infezioni batteriche o sono conseguenti ad interventi chirurgici. In entrambi i casi, accanto al trattamento antiinfiammatorio, è richiesta la somministrazione di un agente antibatterico a scopo terapeutico o profilattico.

A tale scopo dovrebbe essere preparata una forma farmaceutica per uso topico contenente una combinazione di due composti distinti: un sale di addizione basica di un FANS, sufficientemente solubile in acqua, ed un agente antibatterico anch'esso sufficientemente solubile in acqua. Tuttavia, non è affatto agevole individuare due composti che, oltre ad avere le suddette caratteristiche chimico-fisiche, presentino anche spettri di azione ottimali, siano compatibili fra di loro e diano forme farmaceutiche stabili nel tempo.

Ora è stato trovato che tali caratteristiche sono possedute dal sale di diclofenac e cetilpiridinio (1-esadecilpiridinio).

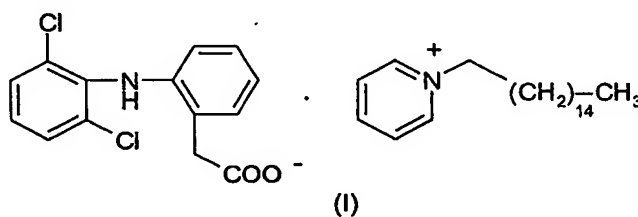
Ancor più sorprendentemente è stato trovato che tale sale non è sufficientemente solubile in acqua ma che, in presenza di acqua, si rigonfia per dare soluzioni/sospensioni di consistenza gelatinosa che tendono ad incorporare notevoli quantità di aria. Questa proprietà è particolarmente vantaggiosa nella preparazione di forme farmaceutiche per uso topico perché non richiede l'aggiunta di eccipienti viscosizzanti.

Inoltre, esso è dotato di una discreta palatabilità.

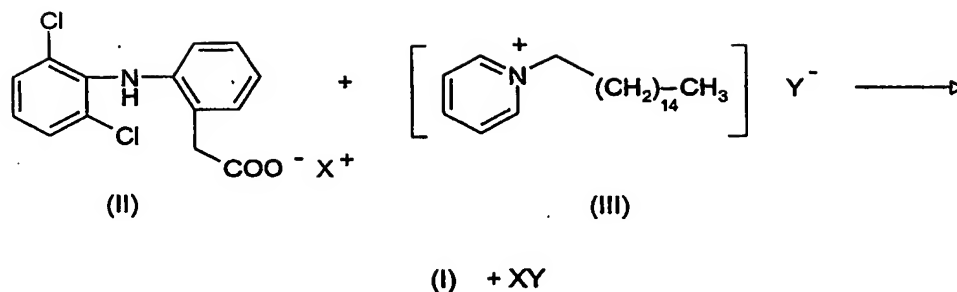
Tale sale è un solido cristallino stabile dotato di un proprio punto di fusione (52-55°C).

La sua stabilità in presenza di acqua è praticamente indefinita e, comunque, sufficiente per l'uso farmaceutico.

In un suo aspetto la presente invenzione riguarda, quindi, il sale di diclofenac e cetilpiridinio di formula (I)



In un suo altro aspetto, la presente invenzione riguarda, invece, un metodo che comprende la preparazione del sale di diclofenac e cetilpiridinio (I) secondo il seguente schema:



dove

X è H od un catione inorganico od organico, ed

Y è OH od alogeno,

in un adatto solvente e la separazione del sale (I) così ottenuto mediante tecniche tradizionali.

Esempi di cationi preferiti sono i metalli alcalini.

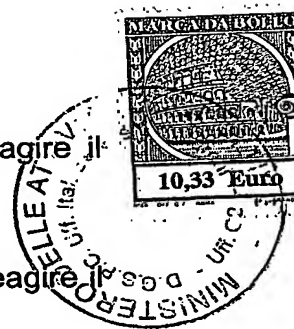
In una prima forma di realizzazione preferita vengono posti a reagire il sale sodico di diclofenac con cetilpiridinio cloruro.

In una seconda forma di realizzazione preferita vengono posti a reagire il diclofenac acido (X = H) con cetilpiridinio idrossido.

Il solvente preferito è l'acqua. Esempi di altri adatti solventi sono gli idrocarburi alifatici, gli idrocarburi aromatici, i chetoni e gli idrocarburi alogenati a basso peso molecolare.

Preferibilmente l'idrocarburo alifatico alogenato a basso peso molecolare ha da 1 a 3 atomi di carbonio. Ancor più preferibilmente, esso è scelto dal gruppo comprendente cloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetilene e tricloropropano.

Il sale (I) dell'invenzione così formatosi viene isolato mediante tecniche tradizionali quali la separazione di fasi o l'evaporazione del solvente.



In un suo ulteriore aspetto la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica contenente una dose efficace del sale di diclofenac e cetilpiridinio (I) ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; le creme, i gel, gli unguenti, le pomate, i dentifrici medicati, i cerotti medicati, i colliri, i collutori e le lavande vaginali per somministrazione topica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per somministrazione per via iniettabile ed aerosolica.

Le forme di dosaggio per somministrazione topica sono preferite.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali ben noti al tecnico del ramo come: conservanti, stabilizzanti, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.

Particolarmente preferite sono le forme farmaceutiche in forma di soluzioni o sospensioni di consistenza gelatinosa. Esse possono essere facilmente preparate per semplice aggiunta di acqua. Tipicamente, il rapporto ponderale tra il sale della presente invenzione e l'acqua va da 1:1 a 1:15. Vantaggiosamente possono essere aggiunti anche conservanti ed aromatizzanti. Una caratteristica delle sospensioni di consistenza gelatinosa secondo la presente invenzione è che non è richiesta l'aggiunta di quei polimeri viscosizzanti, quali i polisilossani, i poliossameri, la carbossimetilcellulosa, i polimeri carbossivinilici e simili, che sono comunemente necessari per ottenere un gel.

Se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

Nella composizione farmaceutica della presente invenzione il dosaggio del sale di diclofenac e cetilpiridinio (I) può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di malattia da trattare, la severità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di somministrazione prescelta ed il numero di somministrazioni giornaliere.

Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario sulla base delle attività note del diclofenac e del cetilpiridinio in funzione della terapia.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Vantaggiosamente, la composizione farmaceutica della presente invenzione può essere utilizzata in traumatologia, flebologia, odontostomatologia, laringologia, otologia, rinologia, oftalmologia, urologia, ginecologia, proctologia, dermatologia e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

ESEMPIO 1

Preparazione del sale di diclofenac e cetilpiridinio (Metodo A)

Ad una soluzione di diclofenac sodico (5,0 g; 15,72 mmol) in acqua (50 mL) mantenuta sotto agitazione a 60°C è stata aggiunta, rapidamente a gocce, una soluzione preriscaldata alla stessa temperatura di cetilpiridinio cloruro monoidrato (5,35 g; 14,94 mmol) in acqua (60 mL).

Dopo aver continuato l'agitazione a 60°C per 3 ore, la soluzione è stata raffreddata. Si sono formate due fasi. La fase oleosa sottostante è stata raccolta mentre la fase acquosa è stata estratta con di diclorometano (70 mL).

La fase oleosa è stata ripresa con diclorometano (20 mL) ottenendo la separazione di una fase acquosa che è stata scartata.

Le due fasi organiche sono state riunite, anidificate con solfato di sodio anidro e portate a secchezza sotto vuoto. Il residuo oleoso (g 8,87) è solidificato per triturazione a freddo in etere isopropilico (25 mL) fornendo un solido cristallino bianco con p.f. 52-55°C.

H₂O (K.F.); 3.1%: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, 3H, J=6.4 Hz), 1.10-1.40 (m, 26H), 1.79-1.97 (m, 2H), 3.05 (s, 2H, H₂O), 3.66 (s, 2H), 4.69 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.44 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.74-7.01 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, J=6.2 Hz), 7.29 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.78-7.87 (m, 2H), 8.12-8.22 (m, 1H), 8.96 (d, 2H, J=5.6 Hz), 9.62 (bs, 1H)

ESEMPIO 2

Preparazione del sale di diclofenac e cetilpiridinio (Metodo B)

Diclofenac sodico (3,18 g; 10 mmol) e cetilpiridinio cloruro (3,40 g; 10 mmol) sono stati fatti reagire sotto agitazione a temperatura ambiente in cloruro di metilene (mL 40) fino a sostanziale completamento della reazione di scambio (circa 30 minuti).

Dopo aver allontanato il cloruro sodico formatosi per filtrazione a pressione ridotta, la soluzione organica è stata lavata con acqua (5 mL). L'acqua è stata separata dall'emulsione e la fase organica è stata anidrificata con solfato di sodio anidro.

Il solvente è stato allontanato ed il residuo è stato ripreso con etere isopropilico e lasciato riposare a freddo una notte.

Il prodotto solido formatosi è stato raccolto per filtrazione ed essiccato a pressione ridotta.

È stato così ottenuto un solido bianco (5,4 g); p. f. 52-55°C con caratteristiche spettroscopiche uguali a quelle riportate nell'Esempio 1.

ESEMPIO 3

Gel/Sospensione per uso Topico

Sale di diclofenac e cetilpiridinio	: 1,00 g
Acqua depurata	: 4,00 g

ESEMPIO 4

Collutorio

Operando secondo tecniche tradizionali è stata preparata una soluzione avente la seguente composizione:

Sale di diclofenac e cetilpiridinio	: 0,20 g
Xilitolo	: 10,0 g
Benzoato di sodio	: 1,00 g
Aromi naturali	: 0,30 g
Colorante E114	: 0,20 g
Acqua depurata q. s. a	: 100 g



ESEMPIO 5

Dentifricio Medicato

Operando secondo tecniche tradizionali è stata preparata una pasta dentifricia avente la seguente composizione:

Sale di diclofenac e cetilpiridinio	: 0,10 g
Xilitolo	: 5,00 g
Monofluoro borato di sodio	: 0,15 g
Aromi naturali	: 0,45 g
Laurilsolfato di sodio	: 0,10 g
Gomma xantana	: 10,0 g
Colorante E 131	: 0,20g
Acqua depurata q.s. ad	100 g

ESEMPIO 6

Gel Gengivale

Operando secondo tecniche tradizionali è stato preparato un gel avente la seguente composizione:

Sale di diclofenac e cetilpiridinio	: 1,00 g
Kathon™	: 0,65 g
EDTA bisodico	: 0,10 g
Olio di ricino idrogenato polietossilato	: 6,00 g
Poloxamer™ 407	: 22,0 g
Polisorbato	: 6,00 g
Cloruro di sodio	: 0,50 g
Acqua depurata sterile q. s. a	: 100 g

ESEMPIO 7

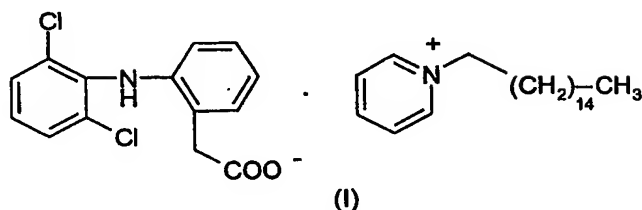
Pomata Proctologica

Operando secondo tecniche tradizionali è stata preparata una pomata avente la seguente composizione:

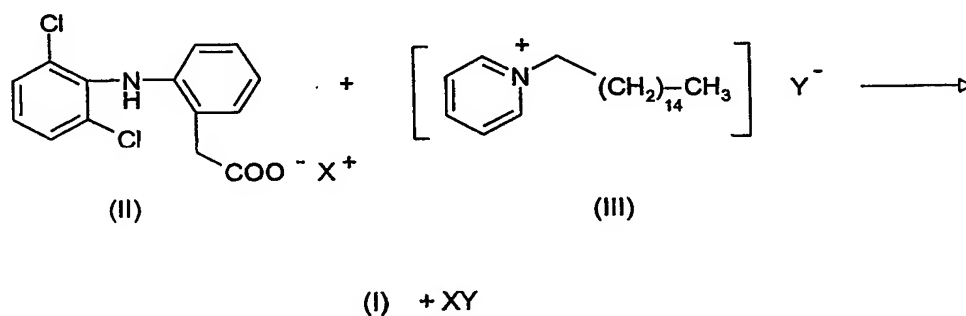
Sale di diclofenac e cetilpiridinio	: 0,50 g
Benzocaina	: 1,00 g
Paraffina liquida	: 3,00 g
Polietilenglicoli (miscela)	: 50,0 g
Vaselina bianca	: 10,0 g
Glicole propilenico	: 10,0 g
Talco	: 5,00 g
Acqua depurata sterile q. s. a	: 100 g

RIVENDICAZIONI

1. Sale di diclofenac e cetilpiridinio di formula (I)



2. Sale diclofenac e cetilpiridinio (I) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di fondere a 52-55°C.
3. Un metodo che comprende la preparazione del sale di diclofenac e cetilpiridinio (I) secondo il seguente schema:



dove

X è H od un catione inorganico od organico, ed

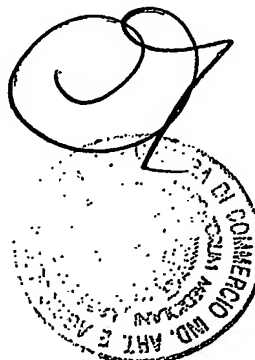
Y è OH od alogeno,

in un adatto solvente e la separazione del sale (I) così ottenuto mediante tecniche tradizionali.

4. Un metodo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che X è un metallo alcalino.
5. Un metodo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che Y è Cl.

6. Un metodo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che il solvente è acqua.
7. Un metodo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che il solvente è un idrocarburo alogenato a basso peso molecolare.
8. Un metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che l'idrocarburo alogenato ha da 1 a 3 atomi di carbonio.
9. Un metodo secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che l'idrocarburo alogenato è scelto dal gruppo comprendente cloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetilene e tricloropropano.
10. Una composizione farmaceutica caratterizzata dal fatto di contenere una dose efficace di sale di diclofenac e cetilpiridinio (I) ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.
11. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 9, caratterizzata dal fatto che il sale di diclofenac e cetilpiridinio (I) fonde a 52-55°C.

Dr. Massimo MARCHI



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.